

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
HYCAMTIN 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

HYCAMTIN 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Celkový obsah léčivé látky v injekční lahvičce poskytuje 1 mg léčivé látky na 1 ml, pokud je připraven podle doporučení.

HYCAMTIN 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Jedna lahvička obsahuje topotecanum 4 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Celkový obsah léčivé látky v injekční lahvičce poskytuje 1 mg léčivé látky na 1 ml, pokud je připraven podle doporučení.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Světle žlutý až nazelenalý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Topotekan v monoterapii je indikován k léčbě:

- pacientek s metastazujícím karcinomem ovarií v případě selhání léků první volby nebo v případě následné terapie.
- pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba režimem první volby považována za vhodnou (viz bod 5.1).

Topotekan v kombinaci s cisplatinou je indikován u pacientek s karcinomem děložního hrdla rekurentním po radioterapii a u pacientek s onemocněním ve stadiu IVB. U pacientek, které již byly léčeny cisplatinou, se vyžaduje dostatečně dlouhý interval bez léčby k tomu, aby bylo možno považovat podání této kombinace za odůvodněné (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Topotekan lze používat pouze na pracovištích specializovaných na podávání cytotoxické chemoterapie. Topotekan má být podáván pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie (viz bod 6.6).

Dávkování

Při současném podávání topotekanu s cisplatinou je třeba prostudovat úplnou informaci o použití cisplatinu.

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacienti výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnoty hemoglobinu ≥ 9 g/dl (po transfuzi, pokud je nutná).

Ovariální karcinom a malobuněčný plicní karcinom

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $1,5 \text{ mg/m}^2$ plochy tělesného povrchu/den. Podává se denně formou 30 minut trvající nitrožilní infuze, a to pět po sobě následujících dní, s intervalem tří týdnů mezi začátky jednotlivých cyklů. V léčbě je možné pokračovat, pokud je dobře snášena, až do progresse onemocnění (viz bod 4.8 a 5.1).

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu ≥ 9 g/dl (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF) nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientů s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající 7 nebo více dní nebo u těch, kde byla těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, snižuje dávka, měla by být snížena o $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ na $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (nebo následně až na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Dávky je třeba rovněž snížit, pokud počet trombocytů klesne pod hodnotu $25 \times 10^9/l$. V klinických studiích byla aplikace topotekanu přerušena, pokud redukce dávky na $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ nedostačovala a vzhledem k nežádoucím účinkům by bylo nezbytné její další snížení.

Karcinom děložního hrdla

Počáteční dávkování

Doporučená dávka topotekanu je $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaná 1., 2. a 3. den léčby formou intravenózní infuze trvající 30 minut. Cisplatina se podává formou intravenózní infuze 1. den léčby v dávce $50 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ následně po podání dávky topotekanu. Toto léčebné schéma se opakuje každých 21 dnů, a to v šesti cyklech nebo do progresse onemocnění.

Následující dávkování

Topotekan nemá být znovu aplikován, pokud není počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu ≥ 9 g/dl (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF) nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientek s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvající 7 nebo více dní nebo u těch, kde byla těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientek, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, snižuje dávka, měla by být snížena o 20 % na $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ v následujících cyklech (nebo následně až na $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Podobně mají být dávky sníženy, pokud dojde k poklesu počtu trombocytů pod $25 \times 10^9/l$.

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Monoterapie (ovariální a malobuněčný plicní karcinom):

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $< 20 \text{ ml/min}$) nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Omezené údaje naznačují, že by se u pacientů se středně těžkým renálním poškozením měly dávky snížit. Doporučené dávkování topotekanu v monoterapii u pacientů s ovariálním nebo malobuněčným

plicním karcinomem a s clearance kreatininu mezi 20 až 39 ml/min je 0,75 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů.

Kombinovaná léčba (karcinom děložního hrdla):

V klinických studiích s topotekanem podávaným v kombinaci s cisplatinou k léčbě karcinomu děložního hrdla byla léčba zahájena pouze u pacientek s hodnotou sérového kreatininu menší nebo rovnou 1,5 mg/dl. Pokud při kombinované léčbě topotekanem/cisplatinou přesáhnou hodnoty sérového kreatininu 1,5 mg/dl, je třeba se řídit doporučeními pro snížení dávky/pokračování v léčbě cisplatinou uvedenými v úplné informaci o použití cisplatinu. K dispozici jsou pouze nedostatečné údaje týkající se pokračování monoterapie topotekanem u pacientek s karcinomem děložního hrdla, pokud je podávání cisplatinu přerušeno.

Pacienti s poruchou funkce jater

Malé skupině pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 a 10 mg/dl) byl podán intravenózní topotekan v dávce 1,5 mg/m²/den po dobu pěti dnů každé tři týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostatečné množství údajů (viz bod 4.4).

S použitím topotekanu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (sérový bilirubin \geq 10 mg/dl) způsobenou cirhózou nejsou dostatečné zkušenosti. Použití topotekanu u této skupiny pacientů není doporučeno (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Topotekan musí být před použitím rekonstituován a dále naředěn (viz bod 6.6).

4.3 Kontraindikace

- Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Kojení (viz bod 4.6).
- Těžký útlum kostní dřeně před zahájením prvního cyklu vyjádřený výchozím počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce. Pravidelně má být sledován úplný krevní obraz včetně počtu trombocytů (viz bod 4.2).

Podobně jako další cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit těžkou myelosupresi. U pacientů léčených topotekanem byla hlášena myelosuprese vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepsy (viz bod 4.8).

Topotekanem vyvolaná neutropenie může způsobit neutropenickou kolitidu. V klinických studiích s topotekanem byly hlášeny případy neutropenické kolitidy s fatálními následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti by měla být zvážena možnost rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (IPO), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují IPO v anamnéze, plicní fibrózu, plicní karcinom, ozařování hrudníku a užívání pneumotoxických látek a/nebo užívání faktorů stimulujících kolonie. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících pro IPO (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy IPO musí být léčba topotekanem ukončena.

Léčba topotekanem v monoterapii a topotekanem v kombinaci s cisplatinou je často spojena s klinicky relevantní trombocytopenií. Tuto skutečnost je třeba při předepisování přípravku Hycamtin vzít v úvahu např. pokud se zvažuje léčba u pacientek se zvýšeným rizikem nádorového krvácení.

U pacientů v celkově špatném stavu (PS > 1) lze očekávat nižší terapeutickou odpověď a vyšší výskyt komplikací, jako jsou například horečka, infekce a sepse (viz bod 4.8). Pečlivé posouzení celkového stavu v době podávání léčby je důležité pro ujištění, že nedošlo ke zhoršení celkového stavu pacienta na úroveň 3.

Dosud jsou jen omezené zkušenosti s podáváním topotekanu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 20 ml/min) nebo s těžkou poruchou funkce jater způsobenou cirhózou (sérový bilirubin \geq 10 mg/dl). U těchto skupin pacientů není proto podání topotekanu doporučeno (viz bod 4.2).

Malé skupině pacientů s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 mg/dl a 10 mg/dl) byla podávána intravenózní dávka topotekanu 1,5 mg/m²/den po dobu 5 dní každé 3 týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostačující množství údajů (viz bod 4.2).

Přípravek Hycamtin obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud se však k nařazení přípravku Hycamtin před podáním použije roztok běžné soli (0,9% w/v roztok chloridu sodného), pak by přijatá dávka sodíku byla vyšší.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie farmakokinetických interakcí u lidí.

Topotekan neinhibuje humánní enzymy P450 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při intravenózní formě aplikace prokázáno, že by souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfinu nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (účinné i neúčinné formy).

Při kombinované léčbě topotekanem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytná redukce dávek jednotlivých léčivých přípravků. Při kombinaci topotekanu s platinovými cytostatiky dochází k rozdílným interakcím v závislosti na tom, zda je platinové cytostatikum podáno první nebo pátý den podávání topotekanu. Pokud jsou cisplatina nebo karboplatina aplikovány první den podávání topotekanu, musí být pro zlepšení snášenlivosti podány nižší dávky těchto léčiv než v případě jejich aplikace pátý den podávání topotekanu.

Při podávání topotekanu (0,75 mg/m²/den po dobu pěti po sobě následujících dnů) a cisplatinu (60 mg/m²/den první den) 13 pacientkám s ovariálním karcinomem bylo 5. den léčby zaznamenáno mírné zvýšení AUC (12 %, n = 9) a C_{max} (23 %, n = 11). Není pravděpodobné, že by toto zvýšení bylo klinicky relevantní.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

V preklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan způsobuje embryofetální úmrtí a malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit poškození plodu, a proto by měly být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekanem otěhotnět.

Stejně jako u všech cytotoxických chemoterapeutik musí být pacientky léčené topotekanem poučeny, že ony nebo jejich partneři musí používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Pokud je topotekan užíván v průběhu těhotenství nebo pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby topotekanem, musí být pacientka upozorněna na možná rizika pro plod.

Kojení

Během kojení je podávání topotekanu kontraindikováno (viz bod 4.3). I když není prokázáno, zda topotekan prochází do mateřského mléka, musí se kojení na začátku terapie přerušit.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebylo pozorováno žádné ovlivnění samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3). Nicméně podobně jako všechny cytotoxické léčivé přípravky je topotekan genotoxický a ovlivnění fertility, včetně fertility mužů, nemůže být vyloučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů by se však měla zachovávat opatrnost, zvláště pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

Ve studiích zabývajících se hledáním optimálního dávkování, do kterých bylo zahrnuto 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu a 631 pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu, byly limitujícím faktorem monoterapie topotekanem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla očekávaná a reverzibilní. Nebyly zjištěny žádné známky kumulativní hematologické nebo jiné toxicity.

Bezpečnostní profil topotekanu podávaného v kombinaci s cisplatinou v klinických studiích u pacientek s karcinomem děložního hrdla byl v souladu s profilem nežádoucích účinků zaznamenaných při léčbě topotekanem v monoterapii. Celková hematologická toxicita je nižší u pacientů léčených topotekanem v kombinaci s cisplatinou ve srovnání s topotekanem podávaným v monoterapii, ale vyšší než při podávání samotné cisplatinou.

Při podávání topotekanu v kombinaci s cisplatinou byly hlášeny další nežádoucí účinky, tyto nežádoucí účinky však byly hlášeny při monoterapii cisplatinou a nebyly přisuzovány topotekanu. Úplný seznam nežádoucích účinků zaznamenaných při užívání cisplatinu je uveden v informaci o použití cisplatinu.

Integrované údaje o bezpečnosti topotekanu podávaného v monoterapii jsou uvedeny níže.

Nežádoucí účinky seřazené dle systému orgánových tříd a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce
Časté	Sepse ¹

Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Febrilní neutropenie, neutropenie (viz “Gastrointestinální poruchy”), trombocytopenie, anemie, leukopenie
Časté	Pancytopenie
Není známo	Závažné krvácení (spojené s trombocytopenií)
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivní reakce včetně vyrážky
Vzácné	Anafylaktická reakce, angioedém, kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie (může být závažná)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění (některé případy byly fatální)
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné), zácpa, bolest břicha ² , mukozitida
Není známo	Gastrointestinální perforace
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Alopecie
Časté	Svědění
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Pyrexie, astenie, únava
Časté	Malátnost
Velmi vzácné	Extravazace ³
Není známo	Zánět sliznice
¹ Fatální případy způsobené sepsí byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem (viz bod 4.4). ² Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace topotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4). ³ Reakce byly mírné a obvykle nevyžadovaly specifickou léčbu.	

Výše uvedené nežádoucí účinky se obvykle objevují s vyšší frekvencí u pacientů v celkově špatném stavu (viz bod 4.4).

Četnost hematologických a jiných než hematologických nežádoucích účinků uváděných níže vychází z hlášení nežádoucích účinků považovaných za nežádoucí účinky vznikající v souvislosti/možné souvislosti s léčbou topotekanem.

Hematologické

Neutropenie

Během 1. cyklu byla pozorována těžká neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) u 55 % pacientů (z toho u 20 % přetrvávaly déle než sedm dní) a celkově se vyskytovaly u 77 % pacientů (ve 39 % cyklů). V souvislosti s výskytem těžké neutropenie se objevila horečka a známky infekce u 16 % pacientů během prvního cyklu a celkově u 23 % pacientů (v 6 % cyklů). Střední doba nástupu těžké neutropenie byla devět dní a střední délka trvání byla sedm dní. Těžká neutropenie trvající déle než sedm dní se objevila celkově v 11 % cyklů. Ve skupině všech pacientů léčených v rámci klinických studií (zahnujících jak pacienty, u nichž se objevila těžká neutropenie, tak pacienty, u nichž se těžká neutropenie neobjevila) se u 11 % pacientů (ve 4 % cyklů) vyskytly horečky a u 26 % pacientů (v 9 % cyklů) se vyskytly infekce. U 5 % všech léčených pacientů (v 1 % cyklů) došlo navíc k rozvoji sepse (viz bod 4.4).

Trombocytopenie

Těžká trombocytopenie (počet trombocytů $< 25 \times 10^9/l$) se objevila u 25 % pacientů (v 8 % cyklů), středně těžká trombocytopenie (počet trombocytů $25,0$ až $50,0 \times 10^9/l$) u 25 % pacientů (v 15 % cyklů). Střední doba nástupu těžké trombocytopenie byla 15. den a střední délka trvání byla pět dní.

Transfuze trombocytární masy byla podána ve 4 % cyklů. Signifikantní následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nádorového krvácení, byly hlášeny vzácně.

Anemie

Středně těžká až těžká anemie ($Hb \leq 8,0$ g/dl) byla pozorována u 37 % pacientů (ve 14 % cyklů). Transfuze erytrocytární masy byla aplikována u 52 % pacientů (v 21 % cyklů).

Jiné než hematologické

Nejčastěji zaznamenané nežádoucí účinky jiné než hematologické byly gastrointestinální nežádoucí účinky, jako např. nauzea (52 %), zvracení (32 %), průjem (18 %), zácpa (9 %) a mukozitida (14 %). Těžké projevy (3. nebo 4. stupně) nauzey, zvracení, průjmu a mukozitidy se objevovaly ve 4, respektive 3, 2 a 1 %.

Mírná bolest břicha byla popsána u 4 % pacientů.

Únavu uvádělo asi 25 % a astenii 16 % pacientů léčených topotekanem. Výskyt těžké únavy a astenie (3. nebo 4. stupně) byl v obou případech 3 %.

Kompletní nebo významná alopecie byla pozorována u 30 % pacientů a částečná alopecie u 15 % pacientů.

Další závažné nežádoucí účinky, které vznikaly v přímé nebo možné souvislosti s léčbou topotekanem, byly anorexie (12 %), malátnost (3 %) a hyperbilirubinemie (1 %).

Hypersenzitivní reakce zahrnující vyrážku, kopřivku, angioedém a anafylaktické reakce byly hlášeny vzácně. V klinických studiích byla vyrážka zaznamenaná u 4 % pacientů a svědění u 1,5 % pacientů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených intravenózně podávaným topotekanem (až do 10násobku doporučené dávky) i topotekanem podávaným ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky). Znamky a příznaky pozorované po předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky spojenými s topotekanem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a mukozitida. Kromě toho bylo při předávkování intravenózně podávaným topotekanem hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Antidotum použitelné při předávkování topotekanem není známé. Další léčba má probíhat podle klinické potřeby nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, ATC kód: L01CE01.

Mechanismus účinku

Cytostatická aktivita topotekanu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace DNA tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení. Topotekan inhibuje topoizomerázu I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a štěpeným vláknem DNA, což je mezistupeň katalytického procesu. Inhibice topoizomerázy I topotekaniem vede v buňce k indukci jednovláknových zlomů v DNA.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ovariální karcinom s relapsem

Ve srovnávací studii topotekanu a paklitaxelu byla u pacientek s ovariálním karcinodem léčených v první fázi platinovými cytostatiky (n = 112, resp. n = 114) zaznamenána odpověď na léčbu (95% IS) u 20,5 % (13 %, 28 %) pacientek léčených topotekaniem oproti 14 % (8 %, 20 %) pacientek léčených paklitaxelem. Střední doba k začátku progresu onemocnění byla 19 týdnů při léčbě topotekaniem a 15 týdnů při léčbě paklitaxelem (poměr rizik 0,7 [0,6; 1,0]). Střední doba přežívání byla u topotekanu 62 týdnů, u paklitaxelu 53 týdnů (poměr rizik 0,9 [0,6; 1,3]).

V celém programu zaměřeném na nemocné s ovariálním karcinodem (n = 392, všechny pacientky byly v předchozím období léčeny cisplatinou nebo cisplatinou a paklitaxelem) byla pozitivní terapeutická odpověď 16 %. Střední doba k začátku odpovědi na léčbu činila v klinických studiích 7,6 – 11,6 týdnů. U pacientek, u nichž terapie cisplatinou nebyla účinná nebo u nichž došlo během 3 měsíců po léčbě cisplatinou k relapsu (n = 186), byla pozitivní terapeutická odpověď 10 %.

Tyto údaje by se měly hodnotit v souvislosti s celkovým bezpečnostním profilem léčivého přípravku, zvláště ve vztahu k významné hematologické toxicitě (viz bod 4.8).

Retrospektivně byly analyzovány údaje 523 pacientek s relapsem ovariálního karcinomu. Úplná nebo částečná odpověď na léčbu byla pozorována v 87 případech, z toho u 13 pacientek během pátého a šestého cyklu a u 3 pacientek ještě později. Z pacientek, které byly léčeny více než šesti cykly, 91 % buď dokončilo léčbu podle plánu, nebo bylo léčeno až do progresu onemocnění a pouze u 3 % byla léčba ukončena pro nežádoucí účinky.

SCLC s relapsem

V klinické studii fáze III (studie 478) byl porovnáván perorální topotekan v kombinaci s nevhodnější symptomatickou léčbou (best supportive care, BSC) (n = 71) se samotnou BSC (n = 70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první volby (střední doba do začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první volby: 84 dní pro perorální topotekan + BSC, 90 dní pro BSC) a u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotekan v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou užívající samotnou BSC (Log-rank p = 0,0104). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu užívající perorální topotekan plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95% IS: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených perorálním topotekaniem v kombinaci s BSC byla 25,9 týdnů (95% IS: 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95% IS: 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlášení symptomů pacienty za použití nezaslepeného hodnocení prokázala konzistentní trend zlepšování symptomů pro perorální topotekan v kombinaci s BSC.

K posouzení účinnosti perorálního topotekanu ve srovnání s intravenózním topotekanem u pacientů, u kterých došlo k relapsu za ≥ 90 dnů po skončení jednoho předchozího chemoterapeutického režimu byly provedeny jedna studie fáze II (studie 065) a jedna studie fáze III (studie 396) (viz tabulka 1). Hlášení symptomů pacienty při nezaslepeném hodnocení v obou těchto studiích prokázala, že je perorální i intravenózní léčba topotekanem spojena s podobným paliativním účinkem na symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

Tabulka 1 Souhrn údajů týkajících se přežití, četnosti odpovědi a doby do začátku progresse onemocnění u pacientů s SCLC léčených perorálním nebo intravenózním topotekanem

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny) (95% IS)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Poměr rizik (95% IS)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Četnost odpovědi (%) (95% IS)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdíl v četnosti odpovědi (95% IS)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progresse (týdny) (95% IS)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů

IS = interval spolehlivosti

V další randomizované klinické studii fáze III srovnávající intravenózní topotekan s cyklofosfamidem, doxorubicinem a vinkristinem (CAV) u pacientů s relapsem SCLC odpovídajícím na léčbu činila celková odpověď na léčbu 24,3 % u skupiny užívající topotekan ve srovnání s 18,3 % u skupiny dostávající CAV. Střední doba do začátku progresse onemocnění byla u obou skupin podobná (13,3 týdne, respektive 12,3 týdne). Střední doba přežití u obou skupin byla 25,0, respektive 24,7 týdnů. Poměr rizika pro přežití po podání intravenózního topotekanu vzhledem k podání CAV byl 1,04 (95% IS: 0,78; 1,40).

Míra odpovědi na léčbu topotekanem v kombinovaném programu léčby malobuněčného plicního karcinomu (n = 480) u pacientů s relapsem onemocnění odpovídajícím na terapii první volby byla 20,2 %. Střední doba přežití byla 30,3 týdnů (95% IS: 27,6; 33,4).

V populaci pacientů s refrakterním SCLC (neodpovídajícím na léčbu první volby) činila míra odpovědi na léčbu 4,0 %.

Karcinom děložního hrdla

V randomizované, srovnávací studii fáze III prováděné skupinou pro gynekologickou onkologii (GOG 0179) byl porovnáván topotekan plus cisplatinou (n = 147) se samotnou cisplatinou (n = 146) v léčbě histologicky potvrzeného perzistentního, rekurentního karcinomu děložního hrdla nebo karcinomu děložního hrdla stadia IVB v případech, kdy kurativní chirurgická léčba a/nebo radioterapie nebyly považovány za vhodné. Topotekan s cisplatinou byly statisticky významně účinnější v ovlivnění celkového přežití oproti monoterapii cisplatinou po úpravě v interim analýze (Log-rank p = 0,033).

Tabulka 2 Výsledky studie GOG-0179

ITT populace		
	Cisplatina 50 mg/m² v den 1 každých 21 dní	Cisplatina 50 mg/m² v den 1 + topotekan 0,75 mg/m² ve dnech 1-3 každých 21 dní
Přežití (měsíce)	(n = 146)	(n = 147)
Medián (95% IS)	6,5 (5,8; 8,8)	9,4 (7,9; 11,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,76 (0,59; 0,98)	
Log rank p-hodnota	0,033	
Pacientky bez předchozího podání chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 46)	(n = 44)
Medián (95% IS)	8,8 (6,4; 11,5)	15,7 (11,9; 17,7)
Poměr rizik (95% IS)	0,51 (0,31; 0,82)	
Pacientky s předchozím podáním chemoradioterapie s cisplatinou		
	Cisplatina	Topotekan/Cisplatina
Přežití (měsíce)	(n = 72)	(n = 69)
Medián (95% IS)	5,9 (4,7; 8,8)	7,9 (5,5; 10,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,85 (0,59; 1,21)	

U pacientek (n = 39), u kterých došlo k rekurenci onemocnění během 180 dnů po chemoradioterapii s cisplatinou, byl medián přežití ve větvi užívající topotekan a cisplatinu 4,6 měsíce (95% IS: 2,6; 6,1) oproti 4,5 měsíce (95% IS: 2,9; 9,6) ve větvi užívající samotnou cisplatinu s poměrem rizik 1,15 (0,59; 2,23). U těch pacientek (n = 102), u kterých došlo k rekurenci onemocnění po 180 dnech, byl medián přežití ve větvi s topotekánem a cisplatinou 9,9 měsíce (95% IS: 7; 12,6) oproti 6,3 měsíce (95% IS: 4,9; 9,5) ve větvi s cisplatinou s poměrem rizik 0,75 (0,49; 1,16).

Pediatriká populace

Topotekan byl také hodnocen v pediatriké populaci; k dispozici jsou však pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti.

V otevřené studii zahrnující děti (n = 108, věkové rozmezí: od kojeneckého věku do 16 let) s rekurentními nebo progresivními solidními nádory byl topotekan podáván v počáteční dávce 2,0 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů opakovaně každé 3 týdny až po dobu jednoho roku v závislosti na odpovědi na léčbu. Typy nádorů zahrnovaly Ewingův sarkom/primitivní neuroektodermální nádor, neuroblastom, osteoblastom a rhabdomyosarkom. Protinádorová aktivita byla prokázána zejména u pacientů s neuroblastomem. Toxicita topotekanu u pediatrikých pacientů s rekurentními a refrakterními solidními nádory byla podobná toxicitě zaznamenané již dříve u dospělých pacientů. V této studii dostalo 46 pacientů (43 %) G-CSF ve více než 192 (42,1 %) cyklech; 65 pacientům (60 %) byla podána transfuze erytrocytů a 50 pacientů (46 %) dostalo transfuzi trombocytů ve více než 139, respektive 159 cyklech (30,5 %, resp. 34,9 %). Na základě faktoru limitujícího dávku, kterým byla myelosuprese, byla ve farmakokinetické studii u pediatrikých pacientů s refrakterními solidními nádory (viz bod 5.2) stanovena maximální tolerovaná dávka (MTD) ve výši 2,0 mg/m²/den při podání G-CSF a 1,4 mg/m²/den bez podávání G-CSF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Po intravenózním podání topotekanu v denních dávkách 0,5 až 1,5 mg/m² ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů je jeho plazmatická clearance vysoká (62 l/h; SD 22), odpovídá přibližně 2/3 jaterního

krevního průtoku. Topotekan má též velký distribuční objem (okolo 132 l; SD 57) a relativně krátký biologický poločas, asi 2 až 3 hodiny. Srovnání farmakokinetických parametrů nenaznačuje žádné změny farmakokinetiky během opakované aplikace po dobu 5 dnů. Plocha pod křivkou roste proporcionálně se zvyšující se dávkou léku. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádnému nebo pouze mírnému hromadění topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky po podání opakovaných dávek. V preklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a distribuce mezi krevními buňkami a plazmou je celkem homogenní.

Biotransformace

Eliminace topotekanu z lidského organismu byla hodnocena jen částečně. Topotekan je metabolizován z převážné části hydrolýzou laktonového kruhu za vzniku karboxylátu s otevřeným kruhem.

Metabolismus představuje < 10 % eliminace topotekanu. N-demetylovaný metabolit, u kterého byla v testu na buňkách prokázána aktivita podobná jako u mateřské látky nebo menší, byl nalezen v moči, plazmě a stolici. Průměrný poměr AUC metabolitu a mateřské látky byl < 10 % pro celkový topotekan i lakton topotekanu. Metabolit vznikající po O-glukuronidaci topotekanu a N-demetylovaný topotekan byly nalezeny v moči.

Eliminace

Celkové vyloučení topotekanu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekanem činilo 71 až 76 % podané i.v. dávky. Přibližně 51 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 3 % ve formě N-demethyl topotekanu močí. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 18 %, zatímco vylučování N-demetylovaného metabolitu stolicí bylo 1,7 %. Celkově N-demetylovaný metabolit tvořil v průměru méně než 7 % (rozmezí 4-9 %) z celkového množství topotekanu příbuzných látek v moči a stolici. Množství topotekan-O-glukuronidu a N-demetylovaného topotekan-O-glukuronidu v moči bylo méně než 2,0 %.

Údaje z *in vitro* studií používajících lidské jaterní mikrozomy naznačují tvorbu malého množství N-demetylovaného topotekanu. *In vitro* topotekan neinhiboval enzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A nebo CYP4A lidského cytochromu P450 ani lidské cytosolové enzymy dihydropyrimidin a xanthinoxidázu.

Při kombinované léčbě s cisplatinou (cisplatina podaná 1. den, topotekan podáván 1. až 5. den) došlo ke snížení clearance topotekanu v 5. dnu ve srovnání s 1. dnem (19,1 l/h/m² oproti 21,3 l/h/m²) [n = 9] (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Plazmatická clearance u pacientů s poruchou funkce jater (sérový bilirubin v rozmezí od 1,5 mg/dl do 10 mg/dl) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolní skupinou. Biologický poločas topotekanu byl prodloužen asi o 30 %, nebyl však prokázán rozdíl v jeho distribučním objemu. Plazmatická clearance celkového topotekanu (aktivní i inaktivní formy) se u pacientů s poruchou funkce jater snížila jen o 10 % ve srovnání s kontrolní skupinou.

Porucha funkce ledvin

Plazmatická clearance u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 41 až 60 ml/min) byla snížena asi na 67 % ve srovnání s kontrolním souborem. Distribuční objem byl lehce snížen a biologický poločas zvýšen pouze o 14 %. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byla plazmatická clearance topotekanu snížena na 34 % hodnoty kontrolní skupiny. Průměrný biologický poločas vzrostl z 1,9 hodin na 4,9 hodin.

Věk/tělesná hmotnost

V populační studii neměly faktory jako věk, tělesná hmotnost a ascites žádný významný vliv na clearance celkového topotekanu (účinné i neúčinné formy).

Pediatrická populace

Farmakokinetika topotekanu podávaného ve formě 30minutové infuze po dobu 5 dnů byla posuzována ve dvou studiích. V první studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 1,4 do 2,4 mg/m² u dětí (ve věku od 2 do 12 let, n = 18), dospívajících (ve věku od 12 do 16 let, n = 9) a mladých pacientů (ve věku 16 až 21 let, n = 9) s refrakterními solidními nádory. Ve druhé studii bylo hodnoceno dávkové rozmezí od 2,0 do 5,2 mg/m² u dětí (n = 8), dospívajících (n = 3) a mladých pacientů (n = 3) s leukemií. V těchto studiích nebyly zaznamenány zjevné rozdíly ve farmakokinetice topotekanu mezi dětmi, dospívajícími a mladými pacienty se solidními nádory nebo s leukemií, vzhledem k omezeným údajům však není možno vyvodit z těchto studií konečné závěry.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ohledem na mechanismus účinku působí topotekan genotoxicky *in vitro* na savčí buňky (buňky myšího lymfomu a lidské lymfocyty a) a *in vivo* na buňky kostní dřeně myši. Topotekan způsobuje u potkanů a u králíků embryu-fetální letalitu.

Ve studiích reprodukční toxicity topotekanu provedených na potkanech nebylo zaznamenáno žádné ovlivnění samčí ani samičí fertility; u samic však byla pozorována častější ovulace a mírně zvýšené preimplantační ztráty.

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kyselina vinná (E334)
Mannitol (E421)
Kyselina chlorovodíková (E507)
Hydroxid sodný

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky
3 roky

Rekonstituované a naředěné roztoky

Přípravek má být použit ihned po rekonstituci, protože neobsahuje konzervační látky. Pokud se rekonstituce a ředění provádí za přísně aseptických podmínek (např. v laminárním boxu), je možné přípravek podat (infuze ukončena) až do 12 hodin (při uchovávání za pokojové teploty), případně až do 24 hodin (při uchovávání za teploty 2 až 8 °C) po prvním otevření injekční lahvičky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HYCAMTIN 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z flintového skla třídy I s šedivou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím víčkem obsahující 1 mg topotekanu.

HYCAMTIN 1 mg je dostupný v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku a 5 injekčních lahviček.

HYCAMTIN 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička z flintového skla třídy I s šedivou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhávacím víčkem obsahující 4 mg topotekanu.

HYCAMTIN 4 mg je dostupný v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku a 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

HYCAMTIN 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah injekčních lahviček přípravku HYCAMTIN 1 mg je nutné nejprve rekonstituovat přidáním vody pro injekci v množství 1,1 ml. Protože má injekční lahvička přeplnění o 10 %, bude mít čirý, rekonstituovaný roztok žlutou až žlutozelenou barvu a koncentraci 1 mg topotekanu v 1 ml. Rekonstituovaný roztok je nutno dále naředit na vhodný objem buď roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy. Výsledná koncentrace má být 25 až 50 mikrogramů v 1 ml.

HYCAMTIN 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Obsah injekčních lahviček přípravku HYCAMTIN 4 mg je nutné nejprve rekonstituovat přidáním vody pro injekci v množství 4 ml. Čirý, rekonstituovaný roztok má žlutou až žlutozelenou barvu a koncentraci 1 mg topotekanu v 1 ml. Rekonstituovaný roztok je nutno dále naředit na vhodný objem buď roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo 5% roztokem glukózy. Výsledná koncentrace má být 25 až 50 mikrogramů v 1 ml.

Při zacházení s protinádorovými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

- Rekonstituci léčivého přípravku smí provádět pouze školený personál.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při rekonstituci tohoto léčivého přípravku je nutné používat ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic.
- Pokud se topotekan dostane na kůži nebo do oka, je nutné okamžitě a důkladné opláchnutí postiženého místa velkým množstvím vody.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spalením při vysoké teplotě.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

HYCAMTIN 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/96/027/004

EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. listopadu 1996

Datum posledního prodloužení registrace 20. listopadu 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé tobolky
HYCAMTIN 1 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje topotecanum 0,25 mg (jako topotecani hydrochloridum).

HYCAMTIN 1 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje topotecanum 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé tobolky

Tobolky jsou neprůhledné, bílé až žlutobílé s potiskem "HYCAMTIN" a "0,25 mg".

HYCAMTIN 1 mg tvrdé tobolky

Tobolky jsou neprůhledné, růžové s potiskem "HYCAMTIN" a "1 mg".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

HYCAMTIN tobolky jsou v monoterapii indikovány k léčbě dospělých pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu (SCLC), u kterých není opakovaná léčba režimem první volby považována za vhodnou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek HYCAMTIN tobolky může být předepisován a léčba smí být prováděna pouze pod dohledem lékaře se zkušenostmi v používání chemoterapie.

Dávkování

Před podáním prvního cyklu topotekanu musí mít pacienti výchozí počet neutrofilů $\geq 1,5 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

Počáteční dávkování

Doporučená dávka přípravku HYCAMTIN tobolky je $2,3 \text{ mg/m}^2$ plochy tělesného povrchu/den podávaná pět po sobě následujících dní, s intervalem tří týdnů mezi začátky jednotlivých cyklů. V léčbě je možné pokračovat, pokud je dobře snášena, až do progresu onemocnění (viz bod 4.8 a 5.1).

Tobolka/y se musí polykat celá/é a nesmí se žvýkat, drtit nebo pūlit.
Hycamtin tobolky se mohou užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Následující dávkování

Topotekan nesmí být znovu podáván, pokud není počet neutrofilů $\geq 1 \times 10^9/l$, počet trombocytů $\geq 100 \times 10^9/l$ a pokud nejsou hodnoty hemoglobinu $\geq 9 \text{ g/dl}$ (po transfuzi, pokud je nutná).

V běžné onkologické praxi se ke zvládnutí neutropenie buď podává topotekan současně s dalšími léčivými přípravky (např. G-CSF) nebo se k udržení počtu neutrofilů snižuje dávka.

Pokud se u pacientů s výskytem těžké neutropenie (počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) trvajících 7 nebo více dní nebo u těch, kde byla těžká neutropenie spojena s horečkou nebo infekcí, případně u pacientů, u nichž byla terapie pro neutropenii zpožděna, snižuje dávka, měla by být snížena o $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, tj. na $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (nebo následně až na $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, pokud je to nezbytné).

Dávky je třeba rovněž snížit, pokud počet trombocytů klesne pod hodnotu $25 \times 10^9/l$. V klinických studiích bylo podávání topotekanu přerušeno, pokud bylo třeba snížit dávku na méně než $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$.

U pacientů s průjmem 3. nebo 4. stupně by měla být dávka snížena o $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ v následujících cyklech (viz bod 4.4). U pacientů s průjmem 2. stupně může být někdy nutné provést stejnou úpravu dávkování.

Proaktivní léčba průjmu protiprůjmovými léčivy je důležitá. Závažné případy průjmu mohou vyžadovat perorální či intravenózní podání elektrolytů a tekutin a přerušeni léčby topotekanem (viz body 4.4 a 4.8).

Zvláštní populace

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Doporučená dávka topotekanu podávaného perorálně v monoterapii pacientům s malobuněčným plicním karcinomem, kteří mají clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, je $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaná pět po sobě následujících dní. Pokud je tato dávka dobře tolerovaná, je možné ji v následujících cyklech zvýšit na $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ (viz bod 5.2).

Omezené údaje získané u korejských pacientů s clearance kreatininu nižší než 50 ml/min naznačují, že u těchto pacientů může být nutné další snížení dávky (viz bod 5.2).

Pro doporučení dávkování u pacientů s clearance kreatininu $< 30 \text{ ml/min}$ nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Pacienti s poruchou funkce jater

Farmakokinetika přípravku HYCAMTIN tobolky nebyla u pacientů s poruchou funkce jater specificky hodnocena. Neexistují dostatečné údaje pro HYCAMTIN tobolky, aby bylo možno doporučit vhodné dávkování pro tuto skupinu pacientů (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Starší pacienti

Mezi pacienty staršími 65 let a mladšími dospělými pacienty nebyly zaznamenány žádné rozdíly v účinnosti. Ve dvou studiích, ve kterých byl podáván topotekan perorálně i intravenózně, byl však u pacientů starších 65 let užívajících topotekan v perorální formě zaznamenán vyšší výskyt průjmu vznikajícího v souvislosti s léčbou ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let (viz bod 4.4 a 4.8).

4.3 Kontraindikace

- Závažná hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku.
- Kojení (viz bod 4.6).

- Těžký útlum kostní dřeně před zahájením prvního cyklu vyjádřený výchozím počtem neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$ a/nebo počtem trombocytů $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hematologická toxicita je závislá na dávce. Pravidelně má být sledován úplný krevní obraz včetně počtu trombocytů (viz bod 4.2).

Podobně jako další cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit těžkou myelosupresi. U pacientů léčených topotekanem byla hlášena myelosuprese vedoucí k sepsi a úmrtí v důsledku sepse (viz bod 4.8).

Topotekanem vyvolaná neutropenie může způsobit neutropenickou kolitidu. V klinických studiích s topotekanem byly hlášeny případy neutropenické kolitidy s fatálními následky. U pacientů s horečkou, neutropenií a odpovídajícími příznaky abdominální bolesti by měla být zvažena možnost rozvoje neutropenické kolitidy.

Při léčbě topotekanem byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (IPO), z nichž některé byly fatální (viz bod 4.8). Rizikové faktory zahrnují IPO v anamnéze, plicní fibrózu, plicní karcinom, ozářování hrudníku a užívání pneumotoxických látek a/nebo užívání faktorů stimulujících kolonie. Pacienti musí být sledováni s ohledem na možný výskyt plicních příznaků svědčících pro IPO (např. kašel, horečka, dušnost a/nebo hypoxie) a v případě potvrzení diagnózy IPO musí být léčba topotekanem ukončena.

Léčba topotekanem v monoterapii a topotekanem v kombinaci s cisplatinou je často spojena s klinicky relevantní trombocytopenií. Tuto skutečnost je třeba při předepisování přípravku HYCAMTIN vzít v úvahu např. pokud se zvažuje léčba u pacientů se zvýšeným rizikem nádorového krvácení.

U pacientů v celkově špatném stavu (PS > 1) lze očekávat nižší terapeutickou odpověď a vyšší výskyt komplikací, jako jsou například horečka, infekce a sepse (viz bod 4.8). Pečlivé posouzení celkového stavu v době léčby je důležité pro ujištění, zda nedošlo ke zhoršení celkového stavu pacienta na úroveň 3.

Topotekan je částečně vylučován ledvinami a renální poškození může vést ke zvýšené expozici topotekanu. Doporučené dávkování perorálního topotekanu u pacientů s clearance kreatininu méně než 30 ml/min nebylo stanoveno. U těchto pacientů proto nelze podání topotekanu doporučit (viz bod 4.2).

Malé skupině pacientů s poruchou jaterních funkcí (sérový bilirubin v rozmezí 1,5 a 10 mg/dl) byla podávána intravenózní dávka topotekanu 1,5 mg/m²/den po dobu 5 dní každé 3 týdny. Došlo k redukci clearance topotekanu, nicméně pro stanovení doporučeného dávkování pro tuto skupinu pacientů dosud není dostačující množství údajů. Dosud jsou pouze nedostatečné zkušenosti s podáváním topotekanu pacientům s těžkou poruchou funkce jater (sérový bilirubin ≥ 10 mg/dl). U těchto pacientů proto nelze podání topotekanu doporučit (viz bod 4.2).

V průběhu léčby perorálním topotekanem byl hlášen průjem, včetně závažného průjmu vyžadujícího hospitalizaci. Průjem vznikající v důsledku léčby perorálním topotekanem se může objevit ve stejnou dobu jako na léčbě závislá neutropenie a její následky. Je důležité, aby byl pacient informován o těchto možných nežádoucích účincích před zahájením léčby a aby byla zahájena proaktivní léčba všech počátečních známek a příznaků průjmu. Průjem vyvolaný protinádorovou léčbou (CTID) je spojen s výraznou morbiditou a může být až život ohrožující. Pokud se průjem objeví v průběhu léčby perorálním topotekanem, doporučuje se agresivní léčba průjmu. Klinické směrnice popisující agresivní léčbu průjmu vyvolaného protinádorovou léčbou zahrnují specifická doporučení týkající se komunikace s pacientem a jeho informovanosti, rozpoznání časných varovných příznaků, použití antidiaroiik a antibiotik, změny v příjmu tekutin a v dietě a nutnost hospitalizace (viz body 4.2 a 4.8).

Podávání topotekanu intravenózně by mělo být zvaženo v následujících situacích: nezvládnutelné zvracení, poruchy polykání, nezvladatelný průjem, klinické stavy a medikamentózní léčba, které mohou ovlivnit gastrointestinální motilitu a absorpci léčiva.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie farmakokinetických interakcí u lidí.

Topotekan neinhibuje humánní enzymy P450 (viz bod 5.2). V populační studii nebylo při intravenózní formě aplikace prokázáno, že souběžné podávání granisetronu, ondansetronu, morfinu nebo kortikosteroidů mělo signifikantní vliv na farmakokinetiku celkového topotekanu (účinné i neúčinné formy).

Topotekan je substrátem pro ABCB1 (P-glykoprotein) i ABCG2 (BCRP). Bylo prokázáno, že inhibitory ABCB1 a ABCG2 podávané s perorálním topotekaniem zvyšují expozici topotekanu.

Cyklosporin A (inhibitor ABCB1, ABCC1 [MRP-1] a CYP3A4) podávaný s perorálním topotekaniem zvyšuje AUC topotekanu přibližně 2 až 2,5krát ve srovnání s kontrolní skupinou.

Při užívání perorálního topotekanu zároveň se známými inhibitory ABCB1 nebo ABCG2 musí být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na možný rozvoj nežádoucích účinků (viz bod 5.2).

Při kombinované léčbě topotekaniem a dalšími protinádorovými chemoterapeutiky může být pro zlepšení snášenlivosti nezbytná redukce dávek jednotlivých léčivých přípravků. Při kombinaci topotekanu s platinovými cytostatiky dochází k rozdílným interakcím v závislosti na tom, zda je platinové cytostatikum podáno první nebo pátý den podávání topotekanu. Pokud jsou cisplatina nebo karboplatina aplikovány první den podávání topotekanu, musí být pro zlepšení snášenlivosti podány nižší dávky těchto léčiv než v případě jejich aplikace pátý den podávání topotekanu. V současné době jsou pouze omezené zkušenosti s kombinovanou léčbou topotekanu s dalšími cytostatiky.

Při současném podávání s ranitidinem nebyla farmakokinetika topotekanu celkově změněna.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

V preklinických studiích bylo prokázáno, že topotekan způsobuje embryo-fetální úmrtí a malformace (viz bod 5.3). Podobně jako ostatní cytotoxické léčivé přípravky může topotekan způsobit poškození plodu, a proto by měly být ženy v reprodukčním věku poučeny o tom, že nemají v období terapie topotekaniem otěhotnět.

Stejně jako u všech cytotoxických chemoterapeutik musí být pacientky léčené topotekaniem poučeny, že ony nebo jejich partneři musí používat účinnou metodu antikoncepce.

Těhotenství

Pokud je topotekan užíván v průběhu těhotenství nebo pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby topotekaniem, musí být pacientka upozorněna na možná rizika pro plod.

Kojení

Během kojení je podávání topotekanu kontraindikováno (viz bod 4.3). I když není prokázáno, zda topotekan prochází do mateřského mléka, musí se kojení na začátku terapie přerušit.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity prováděných na potkanech nebylo pozorováno žádné ovlivnění samčí nebo samičí fertility (viz bod 5.3). Nicméně podobně jako všechny cytotoxické léčivé přípravky je topotekan genotoxický a ovlivnění fertility, včetně fertility mužů, nemůže být vyloučeno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení motorových vozidel a při obsluze strojů by se však měla zachovávat opatrnost, zvláště pokud přetrvává únava a astenie.

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích zahrnujících pacienty s relapsem malobuněčného plicního karcinomu byly limitujícím faktorem monoterapie topotekánem projevy hematologické toxicity. Tato toxicita byla očekávaná a reverzibilní. Nebyly zjištěny žádné známky kumulativní hematologické nebo jiné toxicity.

Uvedené frekvence hematologických a jiných než hematologických nežádoucích účinků se týkají nežádoucích účinků vznikajících v souvislosti/možné souvislosti s perorální léčbou topotekánem.

Nežádoucí účinky seřazené dle systému orgánových tříd a absolutní frekvence (všechny hlášené případy) jsou uvedeny níže. Frekvence nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Infekce a infestace	
Velmi časté	Infekce
Časté	Sepse ¹
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	Febrilní neutropenie, neutropenie (viz "Gastrointestinální poruchy"), trombocytopenie, anemie, leukopenie
Časté	Pancytopenie
Není známo	Závažné krvácení (spojené s trombocytopenií)
Poruchy imunitního systému	
Časté	Hypersenzitivní reakce včetně vyrážky
Vzácné	Anafylaktická reakce, angioedém, kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	Anorexie (může být závažná)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Vzácné	Intersticiální plicní onemocnění (některé případy byly fatální)
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	Nauzea, zvracení a průjem (tyto nežádoucí účinky mohou být závažné), které mohou vést k dehydrataci (viz body 4.2 a 4.4)
Časté	Bolest břicha ² , zácpa, mukozitida, dyspepsie
Není známo	Gastrointestinální perforace
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	Hyperbilirubinemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	Alopecie
Časté	Svědění

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	Únava
Časté	Astenie, pyrexie, malátnost
Není známo	Zánět sliznice
¹ Fatální případy způsobené sepsí byly hlášeny u pacientů léčených topotekanem (viz bod 4.4). ² Neutropenická kolitida, včetně fatální neutropenické kolitidy, byla hlášena jako komplikace topotekanem vyvolané neutropenie (viz bod 4.4).	

Výše uvedené nežádoucí účinky se obvykle objevují s vyšší frekvencí u pacientů v celkově špatném stavu (viz bod 4.4).

Údaje o bezpečnosti vycházejí z integrovaných údajů celkového počtu 682 pacientů s relapsem plicního karcinomu, kterým bylo podáno celkem 2536 cyklů perorálně podávaného topotekanu v monoterapii (275 pacientů s relapsem malobuněčného plicního karcinomu a 407 pacientů s relapsem nemalobuněčného plicního karcinomu).

Hematologické

Neutropenie

Těžká neutropenie (4. stupně - počet neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$) se objevila u 32 % pacientů v 13 % cyklů. Střední doba nástupu těžké neutropenie byla 12. den a střední délka trvání byla 7 dní. Těžká neutropenie trvající déle než 7 dní se objevila v 34 % cyklů. V 1. cyklu byla incidence 20 %, ve 4. cyklu byla 8 %. Infekce se objevila u 17 % pacientů, sepse u 2 % pacientů a febrilní neutropenie u 4 % pacientů. Úmrtí v důsledku sepse bylo zaznamenáno u 1 % pacientů. Hlášena byla též pancytopenie. Růstový faktor byl podán 19 % pacientů v 8 % cyklů.

Trombocytopenie

Těžká trombocytopenie (4. stupně - počet trombocytů $< 10 \times 10^9/l$) se objevila u 6 % pacientů ve 2 % cyklů. Střední doba nástupu těžké trombocytopenie byla 15. den a střední délka trvání byla 2,5 dne. Těžká neutropenie trvající > 7 dní se objevila v 18 % cyklů. Středně těžká trombocytopenie (3. stupně - počet trombocytů $10,0$ až $50,0 \times 10^9/l$) se objevila u 29 % pacientů ve 14 % cyklů. Transfuze trombocytární masy byla podána 10 % pacientů ve 4 % cyklů. Signifikantní následky vznikající v souvislosti s trombocytopenií, včetně úmrtí v důsledku nádorového krvácení, byly hlášeny vzácně.

Anemie

Středně těžká až těžká anemie (3. a 4. stupně - Hb $\leq 8,0$ g/dl) byla pozorována u 25 % pacientů (ve 12 % cyklů). Střední doba nástupu středně těžké až těžké anemie byla 12. den a střední délka trvání byla 7 dní. Středně těžká až těžká anemie trvající déle než 7 dní se objevila ve 46 % cyklů. Transfuze erytrocytární masy byla aplikována u 30 % pacientů (ve 13 % cyklů). Erythropoetin byl podán 10 % pacientů v 8 % cyklů.

Jiné než hematologické

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jiné než hematologické byly nauzea (37 %), průjem (29 %), únava (26 %), zvracení (24 %), alopecie (21 %) a anorexie (18 %). Jednalo se o nežádoucí účinky bez ohledu na jejich možnou příčinnou souvislost s léčbou. Incidence hlášených závažných případů (3. nebo 4. stupně CTC) vznikajících v souvislosti/možné souvislosti s léčbou topotekanem byla následující: průjem 5 % (viz bod 4.4), únava 4 %, zvracení 3 %, nauzea 3 % a anorexie 2 %.

Celková incidence průjmu vznikajícího v souvislosti s léčbou činila 22 %, včetně 4 % průjmu 3. stupně a 0,4 % průjmu 4. stupně. Průjem vznikající v souvislosti s léčbou byl častější u pacientů ≥ 65 let (28 %) ve srovnání s pacienty mladšími než 65 let (19 %).

Úplná alopecie vznikající v souvislosti/možné souvislosti s léčbou topotekanem byla zaznamenána u 9 % pacientů a částečná alopecie vznikající v souvislosti/možné souvislosti s léčbou topotekanem byla zaznamenána u 11 % pacientů.

Terapeutická intervence nezbytná v souvislosti s jinými než hematologickými nežádoucími účinky zahrnovala antiemetika, která byla podána 47 % pacientů v 38 % cyklů a antidiaroeika, která byla podána 15 % pacientů v 6 % cyklů. Antagonisté 5-HT₃ byly podány 30 % pacientů ve 24 % cyklů. Loperamid byl podán 13 % pacientů v 5 % cyklů. Střední doba nástupu průjmu 2. nebo vyššího stupně byla 9 dní.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Případy předávkování byly hlášeny u pacientů léčených topotekánem podávaným ve formě tobolek (až do 5násobku doporučené dávky) i topotekánem podávaným intravenózně (až do 10násobku doporučené dávky). Znamky a příznaky pozorované po předávkování byly konzistentní se známými nežádoucími účinky spojenými s topotekánem (viz bod 4.8). Primárními komplikacemi předávkování jsou myelosuprese a mukozitida. Kromě toho bylo při předávkování intravenózně podávaným topotekánem hlášeno zvýšení hodnot jaterních enzymů.

Antidotum použitelné při předávkování topotekánem není známé. Další léčba má probíhat podle klinické potřeby nebo podle doporučení národního toxikologického centra, pokud je dostupné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, rostlinné alkaloidy a jiná přírodní léčiva, ATC kód: L01CE01.

Mechanismus účinku

Cytostatická aktivita topotekánu spočívá v inhibici enzymu topoizomerázy I, který hraje důležitou roli při procesu replikace DNA tím, že uvolňuje torzní napětí molekuly DNA před místem větvení. Topotekán inhibuje topoizomerázu I stabilizací kovalentního komplexu mezi enzymem a štěpeným vláknem DNA, což je mezistupeň katalytického procesu. Inhibice topoizomerázy I topotekánem vede v buňce k indukci jednovláknových zlomů v DNA.

Klinická účinnost a bezpečnost

SCLC s relapsem

V klinické studii fáze III (studie 478) byl porovnáván perorální topotekán v kombinaci s nejvhodnější symptomatickou léčbou (best supportive care, BSC) (n = 71) se samotnou BSC (n = 70) u pacientů s relapsem následujícím po léčbě první volby (střední doba do začátku progresu onemocnění [TTP] od ukončení léčby první volby: 84 dní pro perorální topotekán + BSC, 90 dní pro BSC) a u kterých nebyla opakovaná léčba intravenózními cytostatiky považována za vhodnou. Ve skupině užívající perorální topotekán v kombinaci s BSC došlo ke statisticky významnému zlepšení celkového přežití ve srovnání se skupinou užívající samotnou BSC (Log-rank p=0,0104). Neupravený poměr rizik činil pro skupinu užívající perorální topotekán plus BSC v porovnání se skupinou užívající samotnou BSC 0,64 (95% IS: 0,45; 0,90). Střední doba přežití u pacientů léčených perorálním topotekánem v kombinaci s BSC byla 25,9 týdnů (95% IS: 18,3; 31,6) ve srovnání s 13,9 týdny (95% IS: 11,1; 18,6) u pacientů užívajících samotnou BSC (p = 0,0104).

Hlášení symptomů pacienty za použití nezaslepeného hodnocení prokázala konzistentní trend zlepšování symptomů pro perorální topotekan v kombinaci s BSC.

K posouzení účinnosti perorálního topotekanu ve srovnání s intravenózním topotekaniem u pacientů, u kterých došlo k relapsu za ≥ 90 dnů po skončení jednoho předchozího chemoterapeutického režimu byly provedeny jedna studie fáze II (studie 065) a jedna studie fáze III (studie 396) (viz tabulka 1). Hlášení symptomů pacienty při nezaslepeném hodnocení v obou těchto studiích prokázala, že je perorální i intravenózní léčba topotekaniem spojena s podobným paliativním účinkem na symptomy u pacientů s relapsem SCLC reagujícím na léčbu.

Tabulka 1 Souhrn údajů týkajících se přežití, četnosti odpovědi a doby do začátku progresse onemocnění u pacientů s SCLC léčených perorálním nebo intravenózním topotekaniem

	Studie 065		Studie 396	
	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan	Perorální topotekan	Intravenózní topotekan
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Střední doba přežití (týdny) (95% IS)	32,3 (26,3; 40,9)	25,1 (21,1; 33,0)	33,0 (29,1; 42,4)	35,0 (31,0; 37,1)
Poměr rizik (95% IS)	0,88 (0,59; 1,31)		0,88 (0,7; 1,11)	
Četnost odpovědi (%) (95% IS)	23,1 (11,6; 34,5)	14,8 (5,3; 24,3)	18,3 (12,2; 24,4)	21,9 (15,3; 28,5)
Rozdíl v četnosti odpovědi (95% IS)	8,3 (-6,6; 23,1)		-3,6 (-12,6; 5,5)	
Střední doba do začátku progresse (týdny) (95% IS)	14,9 (8,3; 21,3)	13,1 (11,6; 18,3)	11,9 (9,7; 14,1)	14,6 (13,3; 18,9)
Poměr rizik (95% IS)	0,90 (0,60; 1,35)		1,21 (0,96; 1,53)	

N = celkový počet léčených pacientů

IS = interval spolehlivosti

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost perorálně podávaného topotekanu nebyly u pediatrických pacientů prokázány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Farmakokinetika topotekanu po perorálním podání byla hodnocena u pacientů s nádorovým onemocněním po podání dávek 1,2 až 3,1 mg/m²/den a 4 mg/m²/den po dobu 5 dnů. Biologická dostupnost perorálního topotekanu (celkový topotekan i lakton) u lidí je přibližně 40 %. Vrcholové plazmatické koncentrace celkového topotekanu (tj. laktonu a karboxylátu) a laktonu topotekanu (účinná složka) je dosaženo přibližně za 2 hodiny, resp. za 1,5 hodiny a tyto koncentrace klesají biexponenciálně s dosažením průměrného biologického poločasu přibližně 3 až 6 hodin. Celková expozice (AUC) se zvyšuje přibližně proporcionálně s dávkou. Při opakovaném denním podávání nedochází k žádnému nebo pouze mírnému hromadění topotekanu a neexistuje žádný důkaz o změně farmakokinetiky po podání opakovaných dávek. V preklinických studiích bylo prokázáno, že vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (35 %) a že distribuce mezi krevními buňkami a plazmou je celkem homogenní.

Biotransformace

Topotekan je metabolizován z převážné části hydrolýzou laktonového kruhu za vzniku karboxylátu s otevřeným kruhem. Kromě hydrolýzy je topotekan vylučován zejména renálně s malou částí

metabolizovanou na N-demetylovaný metabolit (SB-209780), který byl nalezen v plazmě, moči a stolici.

Eliminace

Celkové vyloučení topotekanu příbuzných látek po pěti dnech léčby topotekanem činilo 49 až 72 % (v průměru 57 %) perorálně podané dávky. Přibližně 20 % bylo vyloučeno ve formě celkového topotekanu a 2 % ve formě N-demethyl topotekanu moči. Vylučování celkového topotekanu stolicí činilo 33 %, zatímco vylučování N-demetylovaného metabolitu stolicí bylo 1,5 %. Celkově N-demetylovaný metabolit tvořil v průměru méně než 6 % (rozmezí 4-8 %) z celkového množství topotekanu příbuzných látek v moči a stolici. Jak topotekan-O-glukuronid, tak N-demetylovaný topotekan-O-glukuronid byly nalezeny v moči. Poměr průměrných AUC hladin metabolitu a mateřské látky byl méně než 10 % pro topotekan i lakton topotekanu.

In vitro topotekan neinhiboval enzymy CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A nebo CYP4A lidského cytochromu P450 ani lidské cytosolové enzymy dihydropyrimidin a xanthinoxidázu.

Po současném podání inhibitoru ABCB1 (P-gp) a ABCG2 (BCRP) elakridaru (GF102918) v dávce 100 až 1 000 mg s perorálním topotekanem došlo ke zvýšení $AUC_{0-\infty}$ laktonu topotekanu a celkového topotekanu přibližně 2,5-krát (viz bod 4.5).

Podání perorálního cyklosporinu A (15 mg/kg), inhibitoru transportérů ABCB1 (P-gp) a ABCC1 (MRP-1) a zároveň inhibitoru metabolizujícího enzymu CYP3A4 v průběhu 4 hodin po užití perorálního topotekanu vedlo ke zvýšení na dávku normalizovaného AUC_{0-24h} laktonu topotekanu a celkového topotekanu přibližně 2-krát, respektive 2,5-krát (viz bod 4.5).

Rozsah expozice byl podobný po jídle s vysokým obsahem tuků i po užití nalačno, zatímco T_{max} byl prodloužen z 1,5 na 3 hodiny (lakton topotekanu) a ze 3 na 4 hodiny (celkový topotekan).

Zvláštní populace

Porucha funkce jater

Farmakokinetika perorálně užívaného topotekanu nebyla hodnocena u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Výsledky analýzy napříč studii naznačují, že expozice laktonu topotekanu (účinná složka) po podání topotekanu je při snížené renální funkci zvýšena. Geometrický průměr na dávku normalizovaných hodnot $AUC_{(0-\infty)}$ laktonu topotekanu byl u pacientů s clearance kreatininu vyšší než 80 ml/min 9,4 ng*h/ml, u pacientů s clearance kreatininu 50 až 80 ml/min 11,1 ng*h/ml a u pacientů s clearance kreatininu 30 až 49 ml/min 12,0 ng*h/ml. V této analýze byla clearance kreatininu počítána pomocí Cockcroft-Gaultovy metody. Obdobné výsledky byly dosaženy, když byla rychlost glomerulární filtrace (ml/min) odhadnuta pomocí MDRD vzorce upraveného na tělesnou hmotnost. Do studií hodnotících účinnost/bezpečnost topotekanu byli zařazeni pacienti s clearance kreatininu > 60 ml/min. Podávání normální počáteční dávky pacientům s mírným snížením renální funkce je tedy považováno za odůvodněné (viz bod 4.2).

Korejská pacient s poruchou funkce ledvin měli obecně vyšší expozici než pacienti neasijského původu se stejným stupněm renálního poškození. Klinický význam tohoto zjištění je nejasný. Geometrický průměr na dávku normalizovaných hodnot $AUC_{(0-\infty)}$ laktonu topotekanu byl u korejských pacientů s clearance kreatininu 80 ml/min 7,9 ng*h/ml, u korejských pacientů s clearance kreatininu 50 až 80 ml/min 12,9 ng*h/ml a u korejských pacientů s clearance kreatininu 30 až 49 ml/min 19,7 ng*h/ml (viz body 4.2 a 4.4). Nejsou k dispozici žádné údaje u jiných pacientů asijského původu s poruchou funkce ledvin než Korejců.

Pohlaví

Analýza napříč studii zahrnující 217 pacientů s pokročilými solidními nádory naznačila, že pohlaví klinicky významně neovlivňuje farmakokinetiku přípravku Hycamtin tobolky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

S ohledem na mechanismus účinku působí topotekan genotoxicky *in vitro* na savčí buňky (buňky myšího lymfomu a lidské lymfocyty a) a *in vivo* na buňky kostní dřeně myši. Topotekan způsobuje u potkanů a u králíků embryo-fetální letalitu.

Ve studiích reprodukční toxicity topotekanu provedených na potkanech nebylo zaznamenáno žádné ovlivnění samčí ani samičí fertility; u samic však byla pozorována častější ovulace a mírně zvýšené preimplantační ztráty.

Kancerogenní účinek topotekanu nebyl studován.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hycamtin 0,25 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolek

Hydrogenovaný rostlinný olej
Glycerol-monostearát

Obal

Želatina
Oxid titaničitý (E171)

Těsnící proužek

Želatina

Černý inkoust

Černý oxid železitý (E172)
Šelak
Bezvodý ethanol – další informace viz příbalová informace
Propylenglykol
Isopropylalkohol
Butanol
Koncentrovaný roztok amoniaku
Hydroxid draselný

Hycamtin 1 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolek

Hydrogenovaný rostlinný olej
Glycerol-monostearát

Obal

Želatina
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

Těsnící proužek

Želatina

Černý inkoust

Černý oxid železitý (E172)

Šelak

Bezvodý ethanol – další informace viz příbalová informace

Propylenglykol

Isopropylalkohol

Butanol

Koncentrovaný roztok amoniaku

Hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bílý blistr z polyvinylchloridu/polychlorotrifluorethylenu uzavřený hliníkovou/polyethylen-tereftalátovou (PET)/papírovou fólií. Blistry jsou opatřeny vnější fólií zabraňující jejich otevření dětmi.

Blistr obsahuje 10 tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tobolky přípravku Hycamtin nesmějí být otevírány ani drceny.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Hycamtin 0,25 mg tvrdé tobolky

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg tvrdé tobolky

EU/1/96/027/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. listopadu 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 20. listopadu 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itálie

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Německo

tvrdé tobolky

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itálie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoliv následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské lékové agentury.
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Celkový obsah léčivé látky v jedné injekční lahvičce odpovídá koncentraci 1 mg/1 ml léčivé látky po rekonstituci podle návodu (viz příbalová informace).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: kyselinu vinnou (E334), mannitol (E421), kyselinu chlorovodíkovou (E507), hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 x 1 mg
5 x 1 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím rekonstituovat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

UPOZORNĚNÍ: cytotoxické látky, zvláštní pokyny pro zacházení (viz příbalová informace).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/027/005
EU/1/96/027/004

1 x1 mg injekční lahvička
5 x1 mg injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

HYCAMTIN 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 mg injekční lahvička

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Celkový obsah léčivé látky v jedné injekční lahvičce odpovídá koncentraci 1 mg/1 ml léčivé látky po rekonstituci podle návodu (viz příbalová informace).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje také: kyselinu vinnou (E334), mannitol (E421), kyselinu chlorovodíkovou (E507), hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

1 x 4 mg
5 x 4 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.
Před použitím rekonstituovat.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

UPOZORNĚNÍ: cytotoxické látky, zvláštní pokyny pro zacházení (viz příbalová informace).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/027/003	1 x 4 mg injekční lahvička
EU/1/96/027/001	5 x 4 mg injekční lahvičky

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

HYCAMTIN 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
topotecanum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

4 mg injekční lahvička

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé tobolky
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje topotecani hydrochloridum, což odpovídá topotecanum 0,25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky

10 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tobolky přípravku HYCAMTIN se nesmí lámat nebo drtit.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

UPOZORNĚNÍ: cytotoxická látka, zvláštní pokyny pro zacházení (viz příbalová informace).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/027/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

hycamtin 0,25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 0,25 mg tvrdé tobolky
topotecanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 1 mg tvrdé tobolky
topotecanum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje topotecani hydrochloridum, což odpovídá topotecanum 1 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky

10 tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Tobolky přípravku HYCAMTIN se nesmí lámat nebo drtit.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

UPOZORNĚNÍ: cytotoxická látka, zvláštní pokyny pro zacházení (viz příbalová informace).

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/96/027/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

hycamtin 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

HYCAMTIN 1 mg tvrdé tobolky
topotecanum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Hycamtin 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok Hycamtin 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok topotecanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hycamtin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hycamtin používat
3. Jak se přípravek Hycamtin používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hycamtin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Hycamtin a k čemu se používá

Hycamtin pomáhá ničit nádorové buňky. Lék Vám bude podán v nemocnici do žíly pomocí infuze lékařem nebo zdravotní sestrou.

Hycamtin se používá k léčbě:

- **nádorů vaječníků nebo malobuněčného plicního nádoru**, které se znovu objevily po cytostatické léčbě.
- **pokročilého nádoru děložního hrdla** v případech, kdy není možná operační léčba nebo léčba ozařováním. K léčbě nádoru děložního hrdla se Hycamtin podává v kombinaci s dalším léčivem nazývaným cisplatinou.

Lékař rozhodne spolu s Vámi, zda je pro Vás léčba přípravkem Hycamtin vhodnější než pokračování v cytostatické léčbě, která byla použita již dříve.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hycamtin používat

Nepoužívejte přípravek Hycamtin

- jestliže jste alergický(á) na topotekan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte;
- jestliže máte málo krvinek. O tom Vás bude informovat lékař na základě výsledků posledních krevních testů.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude podán přípravek Hycamtin, musí být lékař informován:

- jestliže máte problémy s ledvinami nebo s játry. Tyto případy mohou vyžadovat úpravu dávkování přípravku Hycamtin;
- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství. Viz bod „Těhotenství a kojení“ níže;
- jestliže plánujete stát se otcem dítěte. Viz bod „Těhotenství a kojení“ níže.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Další léčivé přípravky a přípravek Hycamtin

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o rostlinných přípravcích nebo lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte informovat svého lékaře o jakýchkoli léčivých přípravcích, které začnete užívat v průběhu léčby přípravkem Hycamtin.

Těhotenství a kojení

Přípravek Hycamtin by neměly užívat těhotné ženy. V případě početí před léčbou, v průběhu léčby nebo brzy po ukončení léčby by mohlo dojít k poškození dítěte. Měla byste používat vhodnou antikoncepční metodu. Poradte se o vhodné antikoncepci se svým lékařem. Nesnažte se otěhotnět, dokud Vám lékař nesdělí, že je to již bezpečné.

Pacienti, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli poradit o plánovaném rodičovství a léčbě se svým lékařem. Pokud Vaše partnerka otěhotní v průběhu Vaší léčby, okamžitě to oznamte svému lékaři.

V průběhu léčby přípravkem Hycamtin nekojte. Po skončení léčby nezačínajte s kojením, dokud Vám lékař nesdělí, že je to již bezpečné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Hycamtin se může objevit zvýšená únava. Pokud se cítíte unavený(á) nebo zesláblý(á), neřídte dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné stroje.

Přípravek Hycamtin obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Pokud Váš lékař použije k nařazení přípravku Hycamtin roztok běžné soli, pak by přijatá dávka sodíku byla vyšší.

3. Jak se přípravek Hycamtin používá

Dávka přípravku Hycamtin, kterou budete dostávat, bude přesně určena lékařem na základě:

- celkového povrchu Vašeho těla (měřeno v metrech čtverečních);
- výsledků krevních testů provedených před započatím léčby;
- onemocnění, které je léčeno.

Obvyklá dávka

- **Nádor vaječníků a malobuněčný plicní nádor:** 1,5 mg na metr čtvereční plochy povrchu těla za den. Léčbu budete dostávat jednou denně po dobu 5 dnů. Toto schéma léčby se bude opakovat každé 3 týdny.
- **Nádor děložního hrdla:** 0,75 mg na metr čtvereční plochy povrchu těla za den. Léčbu budete dostávat jednou denně po dobu 3 dnů. Toto schéma se bude opakovat každé 3 týdny.

Při léčbě nádoru děložního hrdla se Hycamtin podává v kombinaci s dalším léčivem nazývaným cisplatina. Lékař Vám určí správnou dávku cisplatiny.

Léčebné schéma může být upraveno podle výsledků krevních testů, které budou pravidelně kontrolovány.

Jak se přípravek Hycamtin podává

Lékař nebo sestra Vám podá přípravek Hycamtin jako infuzi do Vaší paže trvajících asi 30 minut.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vážné nežádoucí účinky: při jejich výskytu informujte svého lékaře

Tyto **velmi časté** nežádoucí účinky se mohou objevit u **více než 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- **Příznaky infekce:** Hycamtin může snížit počet bílých krvinek a snížit odolnost proti infekci. To může být dokonce život ohrožující. Příznaky zahrnují:
 - horečku;
 - závažné zhoršení celkového stavu;
 - místní příznaky infekce jako bolest v krku nebo potíže s močením (např. pálení při močení, což může být příznakem infekce močových cest).
- Občas se objevující výrazná bolest břicha, horečka a někdy též průjem (vzácně s příměsí krve) mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (*kolitida*).

Tento **vzácný** nežádoucí účinek se může objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- **Zánět plic** (*intersticiální plicní onemocnění*): Větší riziko tohoto onemocnění se objevuje tehdy, jestliže již máte nějaké plicní onemocnění, jestliže jste podstoupil(a) ozařování plic nebo jestliže jste užíval(a) léky, které mohou poškodit plíce. Příznaky zahrnují:
 - obtížné dýchání;
 - kašel;
 - horečku.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z příznaků těchto stavů, **okamžitě to oznamte svému lékaři**, neboť v tomto případě může být nezbytná hospitalizace.

Velmi časté nežádoucí účinky

Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit u **více než 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- Pocit celkové slabosti a únavy (dočasná *chudokrevnost*). V některých případech může být nezbytné podání krevní transfuze;
- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení, způsobené snížením počtu krevních destiček. To může vést k výraznému krvácení z relativně malých poranění, jako jsou drobné řezné rány. Vzácně může dojít dokonce k velmi těžkému krvácení (*hemoragie*). Poradte se se svým lékařem, jak snížit riziko krvácení;
- Snížení tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu (*nechutenství*); únava; slabost;
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem, bolest břicha, zácpa;
- Zánět nebo vředy na jazyku a dásních;
- Vysoká tělesná teplota (horečka);
- Vypadávání vlasů.

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- Alergické reakce nebo reakce *přecitlivělosti* (včetně vyrážky);
- Zežloutnutí kůže;
- Celkový pocit nemoci;
- Svědění.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- Těžké alergické nebo *anafylaktické* reakce;

- Otoky způsobené zadržováním vody v těle (*angioedém*);
- Mírná bolest a zánět v místě injekce;
- Svědivá vyrážka (nebo *kopřivka*).

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo

Četnost některých nežádoucích účinků není známa (případy ze spontánního hlášení a četnost nelze z dostupných údajů určit):

- Těžká bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení krve, černá nebo krvavá stolice (možné příznaky proděravění žaludku nebo střeva);
- Vředy v ústech, obtížné polykání, bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, krvavá stolice (možné známky a příznaky zánětu sliznice úst, žaludku a/nebo střeva).

Pokud jste léčena pro nádor děložního hrdla, mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky vyvolané dalším léčivem (cisplatina), které budete dostávat zároveň s přípravkem Hycamtin. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v příbalové informaci pro cisplatinu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému **lékaři nebo lékárníkovi**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hycamtin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento přípravek je pouze pro jednorázové použití. Po otevření má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Pokud se rekonstituce a ředění provádí za přísně aseptických podmínek (např. v laminárním boxu), má být přípravek podán (infuze ukončena) do 24 hodin po prvním otevření injekční lahvičky při uchovávání za teploty 2 až 8 °C.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky pro cytotoxický materiál.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hycamtin obsahuje

- **Léčivou látkou** je topotecanum. Jedna lahvička obsahuje topotecanum 1 mg nebo 4 mg (jako topotecani hydrochloridum).
- **Dalšími pomocnými látkami** jsou: kyselina vinná (E334), mannitol (E421), kyselina chlorovodíková (E507) a hydroxid sodný.

Jak přípravek Hycamtin vypadá a co obsahuje toto balení

Hycamtin je prášek pro koncentrát pro nitrožilní infuzi.

Dodává se v krabičkách obsahujících 1 nebo 5 skleněných injekčních lahviček; injekční lahvička obsahuje 1 mg nebo 4 mg topotekanu.

Před podáním infuze musí být prášek rozpuštěn a naředěn.

Po rozpuštění prášku podle návodu je výsledná koncentrace léčivé látky v jedné injekční lahvičce 1 mg v 1 ml.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Výrobce

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itálie

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@ sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k rekonstituci, uchovávání a likvidaci přípravku Hycamtin

Rekonstituce

Hycamtin 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je třeba rekonstituovat 1,1 ml vody pro injekci, čímž vznikne roztok o koncentraci 1 mg topotekanu/1 ml.

Hycamtin 4 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok je třeba rekonstituovat 4 ml vody pro injekci, čímž vznikne roztok o koncentraci 1 mg topotekanu/1 ml.

Tento roztok je nutno dále naředit. Příslušný objem rekonstituovaného roztoku je třeba dále naředit **buď** 0,9% infuzním roztokem chloridu sodného **nebo** 5% infuzním roztokem glukózy na výslednou koncentraci 25 až 50 mikrogramů v 1 ml.

Uchovávání připraveného roztoku

Roztok připravený k infuzi má být ihned použit. Pokud se rekonstituce provádí za přísně aseptických podmínek, je možné podat infuzi přípravku Hycamtin až do 12 hodin (při uchovávání za pokojové teploty), případně do 24 hodin (při uchovávání za teploty 2 až 8 °C).

Pokyny pro zacházení s přípravkem a k jeho likvidaci

Při zacházení s protinádorovými léky a odstraňování jejich zbytků musí být dodrženy následující zásady:

- Personál musí být zaškolen, jak tento přípravek rekonstituovat.
- Těhotné ženy s tímto přípravkem nesmějí pracovat.
- Při manipulaci s tímto přípravkem musí personál používat ochranný oděv, včetně masky, ochranných brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci přípravku nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě.
- Dostane-li se látka náhodně na kůži nebo do oka, je nutné postižené místo okamžitě opláchnout velkým množstvím vody.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

Hycamtin 0,25 mg tvrdé tobolky Hycamtin 1 mg tvrdé tobolky topotecanum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Hycamtin a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hycamtin užívat
3. Jak se přípravek Hycamtin užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Hycamtin uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Hycamtin a k čemu se používá

Hycamtin pomáhá ničit nádorové buňky.

Hycamtin se používá k léčbě malobuněčného plicního nádoru, který se znovu objevil po cytostatické léčbě.

Lékař rozhodne spolu s Vámi, zda je pro Vás léčba přípravkem Hycamtin vhodnější než pokračování v cytostatické léčbě, která byla použita již dříve.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Hycamtin užívat

Neužívejte přípravek Hycamtin

- jestliže jste alergický(á) na topotekan nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- jestliže kojíte;
- jestliže máte málo krvinek. O tom Vás bude informovat lékař na základě výsledků posledních krevních testů.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Upozornění a opatření

Předtím, než začnete užívat přípravek Hycamtin, musí být lékař informován:

- jestliže máte problémy s ledvinami nebo s játry. Tyto případy mohou vyžadovat úpravu dávkování přípravku Hycamtin;
- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství. Viz bod „Těhotenství a kojení“ níže;
- jestliže plánujete stát se otcem dítěte. Viz bod „Těhotenství a kojení“ níže.

Pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného, **oznamte to svému lékaři.**

Další léčivé přípravky a přípravek Hycamtin

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o rostlinných přípravcích nebo lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Pokud jste současně léčen(a) cyklosporinem A, mohou se u Vás nežádoucí účinky objevit s větší pravděpodobností. Jestliže užíváte oba dva tyto léky současně, budete Vaším lékařem pečlivě sledován(a).

Nezapomeňte informovat svého lékaře o jakýchkoli léčivých přípravcích, které začnete užívat v průběhu léčby přípravkem Hycamtin.

Těhotenství a kojení

Přípravek Hycamtin by neměly užívat těhotné ženy. V případě početí před léčbou, v průběhu léčby nebo brzy po ukončení léčby by mohlo dojít k poškození dítěte. Měla byste používat vhodnou antikoncepční metodu. Poradte se o vhodné antikoncepci se svým lékařem. Nesnažte se otěhotnět, dokud Vám lékař nesdělí, že je to již bezpečné.

Pacienti, kteří se chtějí stát otcem dítěte, by se měli poradit o plánovaném rodičovství a léčbě se svým lékařem. Pokud Vaše partnerka otěhotní v průběhu Vaší léčby, okamžitě to oznamte svému lékaři.

V průběhu léčby přípravkem Hycamtin nekojte. Po skončení léčby nezačínajte s kojením, dokud Vám lékař nesdělí, že je to již bezpečné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání přípravku Hycamtin se může objevit zvýšená únava. Pokud se cítíte unavený(á) nebo zesláblý(á), neřídte dopravní prostředek nebo neobsluhujte žádné stroje.

Přípravek Hycamtin obsahuje ethanol

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu).

3. Jak se přípravek Hycamtin užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tobolky se musí polykat celé a nesmí se žvýkat, drtit nebo púlit.

Dávka (a počet tobolek) přípravku Hycamtin, kterou budete užívat, bude přesně určena lékařem na základě:

- celkového povrchu Vašeho těla (měřeno v metrech čtverečních);
- výsledků krevních testů provedených před započatím léčby.

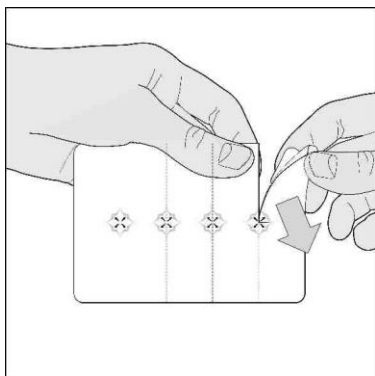
Předepsaný počet tobolek se užívá jedenkrát denně po dobu 5 dnů. Tobolky se polykají celé.

Tobolky přípravku Hycamtin se nesmí otvírat nebo drtit. Pokud je tobolka poškozena nebo uniká její obsah, okamžitě si důkladně umyjte ruce mýdlem a vodou. Pokud se Vám dostane obsah tobolky do očí, vyplachujte si oči mírným proudem vody po dobu nejméně 15 minut. Jestliže se Vám obsah tobolky dostane do očí nebo jestliže se u Vás rozvine kožní reakce, vyhledejte svého lékaře.

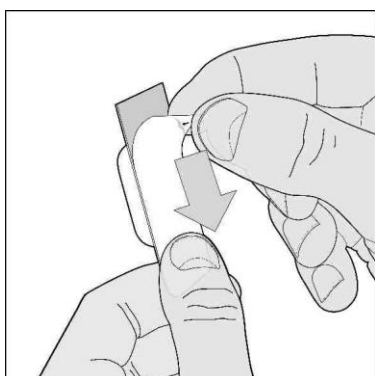
Vyjmutí tobolek z obalu

Tobolky jsou uloženy ve speciálním obalu, který zabraňuje jejich vyjmutí dětmi.

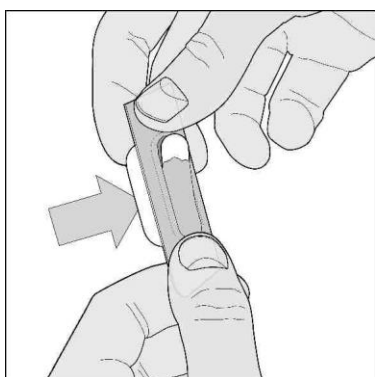
1. **Oddělte jednu tobolku:** z blistru odtrhněte v místě perforace jednu “kapsu” s tobolkou.



2. **Odstraňte vnější fólii:** začněte v barevně označeném rohu, nadzdvihněte ho a odloupněte fólii z kapsy.



3. **Vyjměte tobolku:** jemně protlačte jeden konec tobolky skrz vnitřní fólii.



Jestliže jste užil(a) více přípravku Hycamtin, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tobolek nebo jestliže přípravek nedopatřením užilo dítě, poraďte se okamžitě se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Hycamtin

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Užívejte další dávku v obvyklém čase.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Vážné nežádoucí účinky: při jejich výskytu informujte svého lékaře

Tyto **velmi časté** nežádoucí účinky se mohou objevit **u více než 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- **Příznaky infekce.** Hycamtin může snížit počet bílých krvinek a snížit odolnost proti infekci. To může být dokonce život ohrožující. Příznaky zahrnují:
 - horečku;
 - závažné zhoršení celkového stavu;
 - místní příznaky infekce jako bolest v krku nebo potíže s močením (např. pálení při močení, což může být příznakem infekce močových cest).
- **Průjem.** Tento nežádoucí účinek může být závažný. V případě, že máte více než 3 průjmovité stolice za den, vyhledejte neprodleně lékaře.
- Občas se objevující výrazná bolest břicha, horečka a někdy též průjem (vzácně s příměsí krve) mohou být příznaky zánětu tlustého střeva (*kolitida*).

Tento **vzácný** nežádoucí účinek se může objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin.

- **Zánět plic** (intersticiální plicní onemocnění): Větší riziko tohoto onemocnění se objevuje tehdy, jestliže již máte nějaké plicní onemocnění, jestliže jste podstoupil(a) ozařování plic nebo jestliže jste užíval(a) léky, které mohou poškodit plíce. Příznaky zahrnují:
 - obtížné dýchání;
 - kašel;
 - horečku.

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z příznaků těchto stavů, **okamžitě to oznamte svému lékaři**, neboť v tomto případě může být nezbytná hospitalizace.

Velmi časté nežádoucí účinky

Tyto nežádoucí účinky se mohou objevit u **více než 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- Pocit celkové slabosti a únavy (dočasná *chudokrevnost*). V některých případech může být nezbytné podání krevní transfuze;
- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení způsobené snížením počtu krevních destiček. To může vést k výraznému krvácení z relativně malých poranění, jako jsou drobné řezné rány. Vzácně může dojít dokonce k velmi těžkému krvácení (*hemoragie*). Porad'te se se svým lékařem, jak snížit riziko krvácení;
- Snížení tělesné hmotnosti a snížení chuti k jídlu (*nechutenství*); únava; slabost;
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení;
- Vypadávání vlasů.

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- Alergické reakce nebo reakce *přecitlivělosti* (včetně vyrážky);
- Zánět nebo vředy v ústech, na jazyku a dásních;
- Vysoká tělesná teplota (horečka);
- Bolest břicha, zácpa, zažívací obtíže;
- Celkový pocit nemoci;
- Svědění.

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 ze 100 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- Zežloutnutí kůže.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Hycamtin:

- Těžké alergické nebo *anafylaktické* reakce;
- Otoky způsobené zadržováním vody v těle (*angioedém*);
- Svědivá vyrážka (nebo *kopřivka*).

Nežádoucí účinky s frekvencí není známo

Četnost některých nežádoucích účinků není známa (případy ze spontánního hlášení a četnost nelze z dostupných údajů určit):

- Těžká bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení krve, černá nebo krvavá stolice (možné příznaky proděravění žaludku nebo střeva);
- Vředy v ústech, obtížné polykání, bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, průjem, krvavá stolice (možné známky a příznaky zánětu sliznice úst, žaludku a/nebo střeva).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému **lékaři nebo lékárníkovi**. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Hycamtin uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Hycamtin obsahuje

- **Léčivou látkou** je topotecanum. Jedna tobolka obsahuje topotecanum 0,25 mg nebo 1 mg (jako topotecani hydrochloridum).
- **Dalšími pomocnými látkami** jsou: hydrogenovaný rostlinný olej, glycerol-monostearát, želatina, oxid titaničitý (E171) a pouze v 1mg tobolkách červený oxid železitý (E172). Tobolky jsou potišťeny černým inkoustem, který obsahuje černý oxid železitý (E172), šelak, bezvodý ethanol, propylenglykol, isopropylalkohol, butanol, koncentrovaný roztok amoniaku a hydroxid draselný.

Jak přípravek Hycamtin vypadá a co obsahuje toto balení

Hycamtin 0,25 mg tobolky jsou bílé až nažloutlé s potiskem “Hycamtin” a “0,25 mg”.

Hycamtin 1 mg tobolky jsou růžové s potiskem “Hycamtin” a “1 mg”.

Přípravek Hycamtin 0,25 mg a 1 mg tobolky je dostupný v baleních obsahujících 10 tobolek.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

Výrobce

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španělsko

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
90429 Norimberk
Německo

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.